

**CERULETID (CCK-10) : THEORETISCHE IMPLIKATIONEN
UND
UNTERSUCHUNG DER THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT
BEI CHRONISCH - SCHIZOPHRENE PATIENTEN**

KLAUS - GEORG VON GELLHORN

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik der

Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

**CERULETID (CCK-10): THEORETISCHE IMPLIKATIONEN
UND
UNTERSUCHUNG DER THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT
BEI CHRONISCH - SCHIZOPHRENEN PATIENTEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Klaus-Georg von Gellhorn

aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus
Prof. Dr. W. Forth

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Albus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	

1.0.0.0. Ausführungen zur Schizophrenieforschung.....	6
1.1.0.0. Klinische Aspekte der Diagnose und Therapie bei der Schizophrenie.....	10
1.2.0.0. Peptide in der Schizophrenieforschung.....	14
1.2.1.0. Die biochemischen Untersuchungsdaten von CCK-Peptiden.....	14
1.2.2.0. Zur Pharmakologie von Ceruletid.....	17
1.3.0.0. Klinische Untersuchungen von CCK-Peptiden.....	19
Patienten und Methoden	

2.0.0.0. Untersuchungsmethoden.....	25
2.1.0.0. Patientenpopulation.....	25
2.1.1.0. Patientencharakteristik.....	26
2.2.0.0. Klinische Datenerhebung.....	29
2.2.1.0. Psychopathologische Parameter.....	29
2.2.2.0. Biochemische Parameter.....	30
2.2.2.1. Erklärung zur biochemischen Befunderhebung.....	31
2.3.0.0. Darstellung der statistischen Untersuchungsmethode.....	33

Ergebnisse

3.0.0.0. Darstellung der Ergebnisse ausgewählter untersuchter Variablen.....	34
---	----

3.1.0.0. Korrelationen zu den Meßzeitpunkten ausgewählter biochemischer Parameter.....	40
---	----

Diskussion

4.0.0.0. Diskussion.....	45
--------------------------	----

Zusammenfassung

5.0.0.0. Zusammenfassung.....	50
-------------------------------	----

6.0.0.0. Literaturverzeichnis.....	52
------------------------------------	----

7.0.0.0. Lebenslauf.....	63
--------------------------	----

ABKÜRZUNGEN

AMDP	-	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
ANOVA	-	Kovarianz-Analyse
BKH	-	Bezirkskrankenhaus
BPRS	-	Brief Psychiatric Rating Scale
CCK	-	Cholecystokinin
CPZ-E	-	Chlorpromazin-Einheiten
EPMS	-	Extrapyramidal-motorisches Syndrom
GABA	-	gamma-Aminobuttersäure
HVL	-	Hypophysenvorderlappen
ICD	-	International Classification of Diseases
LH	-	Luteinisierendes Hormon
NL	-	Neuroleptikum
NOSIE	-	Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation
SD	-	Spät-Dyskinesie
STH	-	Somatotropes Hormon
ZNS	-	Zentralnervensystem

Die psychiatrische Forschung der letzten 80 Jahre konzentrierte sich auf die Suche nach einem somatischen Substrat der Schizophrenie, bis heute jedoch ohne eindeutiges Ergebnis. Bei der Ätiologie der Schizophrenie sind wahrscheinlich weder somatische, noch psychische oder soziale Ursachen allein verantwortlich. Eine ererbte Disposition mit mehr oder minder starker Ausprägung ist anzunehmen (49).

Als Auslöser einer Schizophrenie sind nach letzten Erkenntnissen mehrere Faktoren wirksam: "Für die Entstehung der Schizophrenien sind ungünstige Anlagen zur persönlichen Entwicklung und ungünstige Umwelteinflüsse in ihrer gegenseitigen Verflechtung maßgebend " (9).

Die Untersuchungen zur Abklärung einer organischen Genese erbrachten keine befriedigenden Ergebnisse, weder hirnorganische, noch pathophysiologische, noch biochemische, bzw. endokrine Störungen konnten den endogenen Psychosen ursächlich zugeordnet werden.

In dieser Situation zeigte die breite Anwendung des Chlorpromazins in den frühen 50er Jahren dieses Jahrhunderts nicht nur neue Methoden bei der Behandlung der Schizophrenien auf, sondern führte auch über die Erforschung der biochemischen Wirkungsweise dieses Pharmakons zu neuen Überlegungen in Bezug auf die Pathogenese dieser Krankheit. Zunächst wurde die neuroleptische Wirkung im Zusammenhang mit den bei Applikation gleichzeitig als Nebeneffekt zur erwünschten antipsychotischen Wirkung aufgetretenen extrapyramidal-

motorischen Störungen, wie Rigor, Tremor und Akinese, untersucht (36); hierbei wies die Ähnlichkeit dieses medikamentös hervorgerufenen extrapyramidalmotorischen Syndroms (EPMS) mit dem idiopathischen Parkinsonismus (96), der auf einem Mangel an Dopamin im Bereich der Stammganglien beruht (47), den Weg zur Dopamin-Hypothese der Schizophrenie (21).

So wurde der Wirkungsmechanismus der Phenothiazine mit einer Dopamin-Blockade begründet, genauer einer Blockade prä- und postsynaptischer Dopaminrezeptoren (12, 41, 46, 85), und hinsichtlich der Schizophrenie-Genese wurde für bestimmte Hirnregionen eine dopaminerge Überaktivität, entweder absolut in Form erhöhter Dopamin-Spiegel, oder relativ in Bezug auf eine Minderaktivität inhibitorischer oder antagonistischer cholinerg und serotonerger Neuronen (11, 29, 46, 66, 80), postuliert. Die Ähnlichkeit der Schizophrenie mit den durch Dopamin-Agonisten (z.B. Amphetamine) hervorgerufenen psychotischen Zustandsbildern lieferte einen weiteren Hinweis für diese Theorie (3, 11). Die Forschungen ergaben, daß Dopamin als Transmitter wohl nur in bestimmten Bereichen des Gehirns vorkommt, nämlich in den Stammganglien, im limbischen System, sowie im tubero-infundibulären System des Hypothalamus (30).

Aber gegen Ende der 50er Jahre wurde erstmalig bei sieben Patienten eine viel gefährlichere Nebenwirkung der Neuroleptika-Medikation, als das EPMS, beobachtet (16): Diese Symptomatik wurde Spätdyskinesie (SD) genannt: Im Gegensatz zum hypokinetischen Parkinsonsyndrom handelt es sich um hyperkinetische Bewe-

gungsstörungen. Meist treten bei den Patienten orale Dyskinesien auf, charakterisiert durch Kaubewegungen, Schmatzbewegungen der Lippen und Zungenbewegungen, doch kann, vorwiegend bei jüngeren Patienten, auch ein anderes klinisches Bild vorkommen, mit athetoiden, torsionsdystonen und ballistischen Bewegungsstörungen (34, 56, 64).

Gefährlicher als das EPMS gelten die Spätdyskinesien deshalb, weil sie teilweise irreversibel sind, und möglicherweise von Zelldegenerationen im ZNS begleitet werden (14, 77).

Biochemisch werden die unerwünschten Nebenwirkungen der Dopamin-Antagonisten damit erklärt, daß dem EPMS die Blockade der dopaminergen Transmission im Striatum (Nucleus Caudatus, Putamen) zugrunde liegt: Dopaminerge Neurone hemmen cholinerge striäre Neurone (2), welche wiederum eine physiologische Hemmungskontrolle auf cerebral-motorische Aktivitäten ausüben. So führt eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren zu einem Übergewicht der die Motorik inhibierenden cholinergen Neurone des Striatums (27, 55). Folgerichtig kann dieses EPMS auch mit Anticholinergika (z.B. Biperiden) vermindert werden (7).

Dagegen zeigen Anticholinergika bei der SD in der Regel keine therapeutische Wirkung, eher begünstigt ihre prophylaktische Anwendung das Entstehen einer SD (34), obwohl auch hierbei das System der Stammganglien involviert ist. Man nimmt an, einer chronischen Blockade von Dopaminrezeptoren folgt eine sogenannte Denervierungs-Hypersensitivität, d.h., diese Rezeptoren

werden gegenüber normalen endogenen Dopaminkonzentrationen empfindlicher (88). SD werden demnach durch Absetzen langfristiger Neuroleptikamedikation verschlimmert, während eine Erhöhung der Dosis die klinischen Erscheinungen verringert.

Die Ergebnisse der bisherigen Forschungen (67) lassen den Schluß zu, daß die antipsychotischen Wirkungen der Neuroleptika in einem System stattfinden, das entgegen dem nigrostriären System keinen cholinergen Antagonisten hat (93), also vermutlich im limbischen System (66). Dieses ist mit dem Hypothalamus verschaltet, und gilt als Koordinationsstelle sämtlicher vegetativer Funktionen, wie Nahrungsaufnahme, -verwertung und -ausscheidung und der Arterhaltung, aber ebenso wird auch die Grundstimmung, die Aufmerksamkeit, der Zeitsinn und das Kurzzeitgedächtnis beeinflußt (62).

Im limbischen System konnte ein sogenannter mesolimbischer dopaminerger Trakt nachgewiesen werden, der vom Nucleus interpeduncularis in der Nähe der Substantia nigra ausgeht, und sich bis zum Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorium hinzieht (30). Von hier aus wird der "Theta-Rhythmus" des Hippocampus kontrolliert, dessen Stimulation beim Menschen eine der Schizophrenie ähnliche, veränderte Vorstellungs- und Gedankenwelt hervorruft (48). Ebenfalls wurde ein mesocorticaler dopaminerger Trakt, der bis in das Frontalhirn und zum vorderen Gyrus cinguli reicht, also in Regionen, die mit der Kontrolle emotionaler Regungen zu tun haben, mit antischizophrenen Wirkungen der Neuroleptika in Zusammenhang gebracht (55).

Anfang dieses Jahrhunderts beschrieb Kraepelin (57) den Verlauf von "Dementia praecox" und "manisch-depressiven Irresein", dabei bezeichnete der erste Begriff einen chronisch verlaufenden Prozeß, der kontinuierlich bis zum Intelligenzdefekt und zur Affektverflachung verlief, der zweite Begriff hingegen die akute Form einer endogenen Psychose. Kraepelin diagnostizierte also die erst später so genannte "Schizophrenie" (9) mit Hilfe einer langfristigen Verlaufsbeobachtung, und nicht wie Bleuler (9) mit Hilfe einer Zustandsdiagnostik, d.h. mittels einer definierten, spezifischen Schizophrenie-Symptomatik, die von Kurt Schneider (90) zu standardisierten Symptomen ersten und zweiten Ranges ausgearbeitet wurde. Diese systematische Auflistung von Symptomen hat den Vorteil, daß damit die Krankheit durch die phänomenologisch eindeutigeren positiven Symptome diagnostiziert werden kann. Die negativen chronischen Verlaufsstadien der Krankheit, wie sie Kraepelin beschrieben hatte, wurden dabei jedoch nicht berücksichtigt, weil sie sich erst im Lauf der Jahre zunehmend herausbilden. Dadurch wurde die positive Symptomatik, wie Wahnwahrnehmungen, Halluzinationen und Denkstörungen, nicht nur für die Diagnose der Schizophrenie, sondern auch bei deren Behandlung mit Neuroleptika als Indikator des Therapieerfolges maßgebend (61). So haben Neuroleptika einen begrenzten Wert bei vielen chronisch-

schizophrenen Patienten , bei denen die "Minus-Symptomatik", wie Affektverflachung und Verlust des Antriebes, vorherrscht (54).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde bei Patienten mit vorwiegend positiven Symptomen eine Hyperaktivität, bei Patienten mit vorwiegend negativen Symptomen eine Hypoaktivität von dopaminergen Funktionen, postuliert (59).

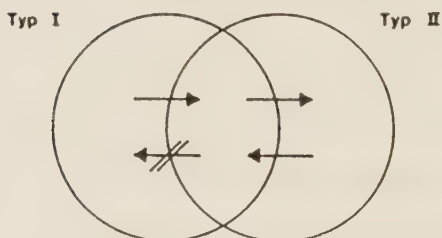
Bei Patientenversuchen mit Amphetamin konnte bei denjenigen Probanden, die unter diesem Medikament exazerbieren, ein gutes Ansprechen auf Neuroleptika prognostiziert werden, während das Fehlen einer Reaktion auf Amphetamin auch mit einem schlechten Ansprechen auf Neuroleptika korrelierte (4).

Bei retrospektiven psychopathologischen Untersuchungen dieser Patienten konnte ein gutes Ansprechen auf beide Substanzen bei Probanden mit positiven Symptomen, geringe Veränderung durch beide Substanzen bei Probanden mit vorwiegend negativer Symptomatik nachgewiesen werden (5).

Crow (19) ist bei seiner Beurteilung der positiven und negativen Symptomatik, einschließlich der SD, noch radikaler. Er unterstellt, in Anlehnung an Kraepelin, zwei unterschiedliche Krankheitsformen der Schizophrenie, denen zwei völlig verschiedene pathologische Prozesse zugeordnet werden könnten (20): das Typ I - Syndrom, mit den erwähnten akuten positiven Symptomen, spricht auf Neuroleptika gut an, das Typ II - Syndrom, mit den chronischen negativen Symptomen, wird durch Neuroleptika nicht verbessert. Diesem Syndrom ordnet

er ebenfalls die Spätdyskinesien zu, da er meint, daß Kraepelin diese Erscheinungen bereits vor der Anwendung von Neuroleptika als "athetoide Ataxie" beschrieben habe, und somit die SD nicht Folge der Neuroleptika - Therapie sei, sondern in das klinische Bild der chronisch verlaufenden Typ II - Schizophrenie passe (18).

ABB. 1 Schizophrenie-Konzept nach Crow



Kraepelin	Paranoia	:	Dementia praecox
Bleuler	Paranoia:Hebeph.	:	Schizophrenia simplex
Tsuang & Winokur	Paranoide	:	Nicht-Paranoide Schizophrenie
Langfeldt	Schizophreni- forme Psychose		
Kasanin	Schizo-affektive Psychose		
Leonhard	Zykloide		
Perris	Psychose		
Vaillant	Gute-Prognose- Schizophrenie		

Trotz der möglichen Nebenwirkungen in Folge einer Neuroleptika - Langzeittherapie, oft auch bei ausbleibender Besserung, werden 80% bis 90% aller hospitalisierten chronisch schizophrenen Patienten mit Dopamin-Antagonisten behandelt (79). Dies ist wohl durch Untersuchungsergebnisse (32) begründet, daß für mindestens 40% dieser Patientenpopulation die Einnahme von Neuroleptika für ein Leben in der Gemeinschaft notwendig ist. So erlitten 40% der Patienten, bei denen Neuroleptika abgesetzt wurden, innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall (79). In einer retrospektiven Studie (68) wurden bei 68 Patienten die Gründe für eine Wiederaufnahme der Neuroleptikamedikation innerhalb von sechs Monaten aufgeführt: 33% wurden akut psychotisch, 29% erlebten eine Verschlechterung ihres Verhaltens, 16% entwickelten sozial störende Verhaltensweisen, und 10% zeigten verstärkten Rückzug.

Der Mittelwert der zu erwartenden Spätdyskinesien dürfte wahrscheinlich zwischen 0.5% (Crane (17)) und 32% (Hippius et al. (40)) liegen.

1.2.0.0. Peptide in der Schizophrenieforschung

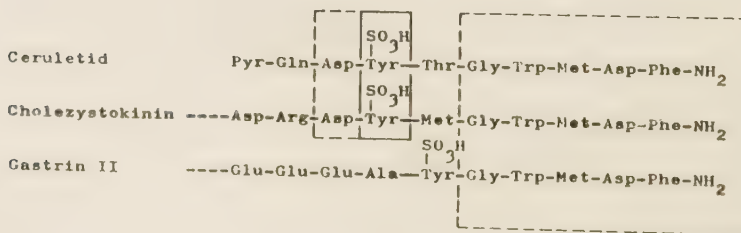
Seit Anfang der 80er Jahre werden weltweit die Wirkungen einer sowohl im Verdauungstrakt, als auch im ZNS vorkommenden Substanz, die in synthetisierter Form als Ceruletid eingeführt wurde, und die nicht mit den Nebenwirkungen der Neuroleptika belastet wäre, psychiatrisch erforscht.

1.2.1.0. Die biochemischen Untersuchungsdaten von CCK - Peptiden

Die Struktur von Ceruletid zeigt eine enge Verwandtschaft mit gastrointestinalen Hormonen wie Cholecystokinin (CCK), Pankreozym, oder Gastrin II.

Ceruletid ist ein synthetisches Dekapeptid von Caerulein, dieses wird aus der Haut des australischen Frosches *HYLA CAERULEA* isoliert.

ABB. 2 Aminosäure-Sequenz des Ceruletids



Die Existenz und Wirkung von CCK-Peptiden ist seit 1943 in der Literatur beschrieben worden (37).

Caerulein ist sowohl chemisch als auch biologisch sehr eng mit Cholecystokinin verwandt, und zwar besonders mit seinem C-terminalen Oktapeptid, CCK-8.

Heutzutage ist allgemein anerkannt, daß CCK-33 ein Vorstufenmolekül von CCK-8 ist, und dieses von der Duodenalschleimhaut in die Blutbahn abgegeben wird, und daß dadurch die Enzymsekretion des Pankreas (37), sowie die Kontraktion der Gallenblase (53) gesteuert wird.

Gegen Ende der 70er Jahre wurden jedoch hohe Konzentrationen von CCK im Zentralnervensystem gefunden, insgesamt sogar mehr als im Gastrointestinaltrakt, und zwar vorwiegend in Form des CCK-8 (24, 81, 89).

Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, daß CCK ein Neurotransmitter oder Neuromodulator ist:

CCK ist regional im Gehirn verteilt (82);

CCK wird im Gehirn synthetisiert (82);

CCK läßt sich sowohl in Neuronen als auch in

Axonon von Nervenzellen nachweisen (50, 94).

CCK wird freigesetzt, wenn synaptosomale

Präparate in vitro depolarisiert werden (78);

und spezielle

CCK-Rezeptoren wurden im Gehirn identifiziert

(38, 51, 86, 87).

Aus folgenden Gründen ist CCK insbesondere hinsichtlich der Dopamintheorie von neuropharmakologischem Interesse in der Schizophrenieforschung :

- a) CCK agiert zusammen mit Dopaminneuronen des Mesenzephalons, welches wiederum mit dem limbischen System interagiert (43),
- b) CCK-Fragmente haben die Eigenschaft, die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens und im Tuberculum olfactorium zu inhibieren (43).

Fuxe (31) konnte 1980 bei Ratten zeigen, daß CCK - Peptide über Aktivierung der CCK-Rezeptoren die Anzahl der Bindungsstellen an Dopaminrezeptoren (gemessen mit 3-H-n-Propyl-apomorphin) vermindern kann. Derselbe Autor wies eine Reduktion des Dopamin-Turnovers, d.h. eine verminderte Synthese, bzw. Abbau des Dopamins, in Teilen des Nuclei caudati nach intraventrikulärer Applikation von CCK, mit und ohne zusätzliche Gabe des Tyrosin-Hydroxylase-Inhibitors, α - Methyl - Tyrosin - Methylester, nach; mittels der Tyrosin-Hydroxylase entsteht aus Tyrosin über die Zwischenstufe Dopa das Dopamin.

Somit könnte nun, ähnlich wie bei den bisher gängigen Neuroleptika , die eine Dopamin-Transmission an den Dopaminrezeptoren blockieren, ein positiver therapeutischer Effekt bei schizophrenen Patienten erzielt werden.

Die Tatsache, daß CCK eine natürliche Substanz ist, produziert vom menschlichen Körper, macht dieses Peptid als therapeutisches Agens bei der Schizophrenie noch willkommener.

Erspamer (25) veröffentlichte 1981 eine Studie, die zeigt, daß CCK-8-immunoreaktive Zellen besonders zahlreich in der grauen Substanz um den Aquädukt enthalten

sind, eine Region, die ebenfalls sehr reich an Opioid-rezeptoren und Enkephalinen ist, und die für die Anal-gesie ein wichtiges Gebiet darstellt.

Zetler (99) beschreibt 1980, daß der darmkontrahierende Effekt von CCK-B und Caerulein durch Morphin und Opioid-Peptide (beta-Endorphin, Metenkephalin) anta-gonisiert wird.

Der Morphin-Antagonist Naloxon beendete zwar diesen Antagonismus, aber reduzierte nicht die Wirkung von CCK - B und Caerulein.

Das läßt den Schluß zu,

- a) der Rezeptor für CCK-B und Caerulein ist naloxonunempfindlich, und
- b) der typische Morphinrezeptor wird sowohl von CCK-Peptiden, als auch von Opioid-Peptiden beeinflußt.

So ist es möglich , daß CCK-Peptide einen Einfluß auf Opioid-Rezeptoren haben, obwohl es auch spezielle CCK-Rezeptoren gibt. Eventuell spielen die gegenläufigen Funktionen der Opioide , bzw. des CCK bei der zentralen Regulation der Grundstimmung eine Rolle (100).

1.2.2.0. Zur Pharmakologie von Ceruletid

Für die Untersuchung wurde Ceruletid der Firma FARMITALIA (Mailand) benutzt. Zumeist wird es bei der Pankreasfunktionsdiagnostik und zur röntgendia-gnostischen Untersuchung der extrahepatischen Gallen-

wege während der intraoperativen Cholangiographie angewendet.

Von Erspamer (25) wurden die pharmakologischen Grundlagen für den klinischen Gebrauch von Ceruletid zusammengestellt:

- 1.) Kontraktion der Gallenblase bei gleichzeitiger Erschlaffung des Sphinkter Oddi,
- 2.) Stimulierung des exokrinen Pankreas,
- 3.) Stimulierung des Tonus und der Motilität des Dünndarms,
- 4.) analgetische Wirkung.

Bei Applikation von insgesamt 20 Mikrogramm ergab sich kein Einfluß auf die Glukose-Toleranz, den Glucagonspiegel und Insulinspiegel, d.h. auf die endokrinen Pankreas-Funktionen, was wiederum bedeutet, daß Ceruletid lediglich die exokrine Pankreasfunktion stimuliert (25).

Weiterhin ist bekannt, daß nach intramuskulärer Gabe von Ceruletid unter 1 Mikrogramm/kg Körper-Gewicht keine vegetativen Nebenwirkungen, wie Brechreiz, Schweißausbrüche, allgemeine leichte Übelkeit oder hypotone Dysregulationen, auftreten (25).

Die ausgeprägtesten Wirkungen bei einer CCK-Applikation erscheinen nach 90 bis 180 Minuten (25).

Gegenanzeigen der Anwendung bestehen bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Schock, Verdacht auf Cholechololithiasis, akuter Pankreatitis, Obstruktionsileus, schwerer Niereninsuffizienz, sowie in der sensiblen Phase der Schwangerschaft (84).

1.3.0.0. Klinische Untersuchungen von CCK-Peptiden

In "The Japan Economic Journal" vom 2. Juni 1981 wurde erstmals auf die Behandlung der Schizophrenie mit Ceruletid hingewiesen.

Bei 16 von 20 Patienten konnten Moroji et al. (69, 70) eine Besserung des Zustandes beobachten. Moroji geht davon aus, daß CCK-Peptide als körpereigene Substanz in die Pathogenese der Schizophrenie verwickelt sind. Auf Grund der von Hökfelt (43) betriebenen immunohistochemischen und biochemischen Untersuchungen folgert Moroji, daß ein Ungleichgewicht zwischen dem Dopamin und andererseits den CCK-Peptiden im mesolimbischen System ein ätiologischer Faktor für das Auftreten der Schizophrenie sein könnte, d.h. ein Mangel an CCK-Peptiden führt zu einer Überaktivität in besagtem System. Infolgedessen würde eine CCK-Zufuhr eine heilende Wirkung bei den Schizophrenieformen, die durch einen CCK-Mangel entstanden sind, durch eine Reduktion der Dopaminüberaktivität entfalten.

Moroji hat für seine beiden offenen Studien jeweils eine Patientengruppe gebildet, mit einmal 12, und dann mit 20 Patienten, die alle chronisch schizophran waren, und bei konventioneller Neuroleptikatherapie keine Besserung der Symptome zeigten.

Bei der einmaligen Gabe von 0.3 Mikrogramm (Gruppe I), bzw 0.6 Mikrogramm/kg KG (Gruppe II), registrierten die Autoren bereits nach zwei Stunden bei Gruppe I deutliche Veränderungen der Stimmung bei fünf Patienten, sowie ein Nachlassen der akustischen Halluzinationen

bei einem Patienten.

Weitere 2 Std. später ergab sich eine signifikante Verbesserung in den BPRS-Subscores I und II, d.h. Angst/Depression und Anergie.

Bei Gruppe II berichten die Autoren von einer Stimmungsänderung, bzw. einem Nachlassen der akustischen Halluzinationen bei 16, respektive drei der 20 Patienten nach den ersten zwei Stunden; weitere zwei Stunden später ebenfalls eine signifikante Verbesserung in der BPRS in den Subscores I und II.

Erst nach drei Wochen wurde eine Verschlechterung des Zustandes nach dieser einmaligen Gabe beobachtet. Moroji et al. diskutieren, ob CCK-Peptide den Dopamin-Turnover in bestimmten Regionen des Gehirns vermindern oder erhöhen (Fuxe et al. (31)), und erweitern diese Hypothese durch den Beitrag von Zetler (100), in dem unterstellt wird, daß CCK-Peptide ebenso auch GABAerge, noradrenerge und serotonerge Transmitter beeinflussen, bei denen Farley (26) eine mögliche Ursache für schizophrene Symptome vermutet. Um zu klären, ob nun dopaminerge oder andere Transmitter durch CCK-Peptide beeinflußt werden, wird ein Versuch mit Patienten ohne gleichzeitige Neuroleptikagabe gefordert, da die hier beschriebene antipsychotische Wirkung des Caeruleins auch auf einer Wechselwirkung mit den Neuroleptika beruhen könnte.

Nair et al. (73) diskutieren 1983 ebenfalls in einer offenen Studie, daß CCK anti-schizophrene Eigenschaften besitze, die es wert seien, in kontrollierten klinischen Studien weiter untersucht zu werden. Da alle

Patienten dieser Studien weiterhin Neuroleptika bekamen, wirkt CCK möglicherweise durch Potenzierung des neuroleptischen Effektes. Jedoch erscheint dies wieder unwahrscheinlich, da sich keine Exazerbation bei den extrapyramidalen Symptomen zeigte. Doch schließt das nicht aus, daß die Potenzierung ausschließlich im meso-limbisch-mesocortikalen dopaminergen, und nicht im nigrostriären System, stattfindet. Diese Frage könnte in einer Studie mit von Neuroleptika abgesetzten Patienten geklärt werden.

Im Gegensatz zu den offenen Studien, fand Hommer 1984 (44) weder eine Verbesserung bei den positiven noch bei den negativen Symptomen in seiner wechselweisen Doppelblind - (cross-over design) Studie mit zwölf chronisch schizophrenen Patienten.

Im selben Jahr veröffentlicht Lotstra (60) seine cross-over Doppelblind - Studie, in der ebenfalls keine Verbesserung bei Neuroleptika - abgesetzten Schizophrenen festgestellt werden konnte.

Die Tabelle I ist eine Zusammenstellung aller bisher durchgeführten CCK-Studien.

TAB. I

Autor	pbo- kontr.	NL	Pat. Zahl	Substanz (Dosis)	Ergebnis
Moroji et al. 1982 (70)	nein	ja	12 20	CCK-10 (.3mcg/kg) und CCK-10 (.6mcg/kg)	Verbesserung d. Stimmung b.Pat. mit neg.u.pos. Symptomen. Spitzenwerte n. einer Woche, Dauer bis 3 Wo. n. Applikation
Itoh et al. 1982 (52)	nein	ja	56	CCK-10 (20mcg, 40mcg)	Anstieg bei Spontanität u. Kontakt; Ver- bess.d. Stim- mung; Abnahme v. Halluz.u.Wahn; Verbess. f. 1-2 Wochen
Nair et al. 1983 (73)	nein	ja	8 13	CCK-33 (75 Ivy Dog E.) und CCK-33 (150 Ivy Dog E.)	Verbess.b.BPRS: THOT, HOST, ANER, ANDP. Spitzen- werte n. 3-5 Tg. Dauer f. 2 Wo.
Bloom et al. 1983 (10)	nein	ja	8	CCK-8 (.04mcg/kg)	Verbess.v.BPRS: ANDP, HOST, THOT. Spitzenwerte n. 6 Tg., Dauer f. 2 Wochen
Albus et al. 1984 (1)	nein und ja	ja ja	6 20	CCK-10 (.3mcg/kg, 2Inj.) und CCK-10 (.3mcg/kg, 3Inj.)	Signif. Verbess. b. BPRS-GESAMT. Spitzenwert b. Tg. 28. Ähnliche Verbess. b. beiden Grupp. (verum/placebo)

TAB. I (Fortsetzung)

Autor	pbo- kontr.	NL	Pat. Zahl	Substanz (Dosis)	Ergebnis
Hommer et al. 1984 (44)	ja und ja	ja und 2 Pat. ja/ 2 Pat. nein	8 4	CCK-10 (.3mcg/kg, .4mcg/kg, .5mcg/kg, .6mcg/kg) CCK-8 (.6mcg/kg, 4Inj.)	Kein Untersch. b. verum/plac. Keine Veränd. d. Werte b. verum/placebo
Lotstra et al. 1984 (60)	ja	nein	9	CCK-10 (30 p Mol/kg, 300 p Mol/kg)	Keine Anzeich. f. antipsychot. Wirksamkeit
Tamminga et al. 1984 (95)	ja und ja	nein und ja	5 5 4	CCK-10 (.3mcg/kg) und CCK-10 (steig. Dos. bis 1.5mcg/kg) CCK-10 (.3mcg/kg)	Keine Anzeich. f. antipsychot. Wirksamkeit
Mattes et al. 1985 (65)	ja und ja	ja und ja	9 16	CCK-10 (.6mcg/kg) CCK-10 (.6mcg/kg, 3Inj.)	Keine Anzeich. f. antipsychot. Wirkung; Verbess. i. beiden Grupp. im Sinne einer Plac.-Wirkung
Angrist et al. 1985 (6)	ja	ja	14 16	CCK-8 (.02mcg/kg) und CCK-8 (.04mcg/kg)	Keine Anzeich. f. Wirksamkeit

Da bei allen vorherigen placebo-kontrollierten Studien ein cross-over Design angewendet wurde, und diese Verfahrensweise möglicherweise unterschiedliche Ergebnisse beim Medikament und beim Placebo verwischt, wurde von der Psychiatrischen Klinik der Universität München eine Doppelblind-Studie durchgeführt, um einerseits die Wirkung von Ceruletid bei chronisch schizophrenen Patienten weiter zu erforschen, ebenso aber um die beeindruckenden Resultate der offenen Studien zu überprüfen.

2.0.0.0. Untersuchungsmethoden

2.1.0.0. Patientenstichprobe

Zwanzig männliche Patienten aus dem BKH Regensburg wurden mittels der Research Diagnostic Criteria (28) klassifiziert. Bei allen ausgewählten Patienten lag eine Defektsymptomatik vor (ICD-Nr.: 295.1 bis .3, 295.6), und sie wurden - mit drei Ausnahmen, bei denen eine kürzere Medikationsdauer vorlag - seit Jahren mit Neuroleptika behandelt.

Durch klinische Untersuchung und klinisch-chemisches Laborscreening wurden organische Erkrankungen ausgeschlossen, bei anamnestisch oder durch körperliche Untersuchung begründetem Verdacht auf Cholelithiasis wurde ein Oberbauchsonogramm durchgeführt.

Ausschlußkriterien waren Über- oder Untergewicht, gastrointestinale Störungen und Cholelithiasis.

Ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS-Nr.: 101-863 und A 8-5-112614 lag zu Beginn der Studie vor.

Alle Patienten sind trotz der langfristigen Neuroleptikatherapie nicht symptomfrei gewesen, das psychopathologische Krankheitsbild wurde von einem schizophrenen Defektzustand mit Minus-Symptomatik beherrscht. Die Studie wurde Anfang Juli 1982 begonnen; die CCK-Behandlung wurde in einem Doppel-Blindversuch, placebo-kontrolliert, unter Aufrechterhaltung der Neuroleptikatherapie, die sich seit mindestens einen Monat vor

Beginn nicht mehr geändert haben durfte, durchgeführt. Zehn Patienten erhielten über einen Zeitraum von drei Wochen drei Applikationen Ceruletid zu je 0.3 Mikrogramm/kg KG, und zehn erhielten eine Placebosubstanz; jeweils um 8 Uhr an den Tagen 0, 7 und 14 intramuskulär unter normalen Bedingungen.

2.1.1.0. Patientencharakteristik

TAB. II

Patient/ Geb.-Jahr/ ver.;pla.	Form d. Schizo- phrenie	Krankheits- beginn	Medikation seit Jahr/ CPZ-E* insg./ CPZ-E** tgl.
1/ 1925/ verum	paran.	1954	1966/ 6,3/ 900
2/ 1959/ verum	hebeph.	1979	1981 0,12/ 882
3/ 1954/ verum	hebeph.	1974	1980 0,35/ 306
4/ 1937/ verum	paran.	1962	1962 4,57/ 607
5/ 1931/ verum	katat.	1953	1954 2,8/ 1350
6/ 1925/ verum	katat.	1952	1964 2,03/ 300
7/ 1927/ verum	hebeph.	1947	1966 1,2/ 138
8/ 1931/ verum	katat.	1960	1960 2,23/ 3850
9/ 1950/ verum	hebeph.	1967	1968 2,04/ 700
10/1924/ verum	paran.	1955	1955 0,53/ 310

TAB. II (Fortsetzung)

Patient/ Geb.-Jahr/ ver.;pla.	Form d. Schizo- phrenie	Krankheits- beginn	Medikation seit Jahr/ CPZ-E* insg./ CPZ-E** tgl.
11/1949/ placebo	hebeph.	1971	1978 0,89/ 768
12/1929/ placebo	paran.	1956	1957 1,4/ 207
13/1948/ placebo	katat.	1968	1975 1,7/ 796
14/1956/ placebo	paran.	1981	1981 0,09/ 184
15/1931/ placebo	paran.	1953	1956 0,41/ 696
16/1932/ placebo	paran.	1959	1959 1,2/ 80
17/1922/ placebo	paran.	1948	1956 2,23/ 200
18/1938/ placebo	hebeph.	1971	1973 2,34/ 2387
19/1941/ placebo	paran.	1957	1963 4,46/ 3345
20/1945/ placebo	hebeph.	1967	1967 11,03/ 4340

CPZ-E*: Chlorpromazin-Einheiten in kg
(Gesamtdosis im Leben)

CPZ-E**: Chlorpromazin-Einheiten in mg
(Tagesdosis während der Studie)

Mit Hilfe des Umrechnungsfaktors der neuroleptischen Potenz der verschiedenen Präparate, bezogen auf Chlorpromazin mit dem Faktor = 1, wurde das Produkt aus der neuroleptischen Potenz und der jeweils verabreichten Dosis gebildet, und ergibt so die Menge an Chlorpromazin-Einheiten pro Patient.

TAB. III

Mittelwerte und statistische Streuungen der
Patientenstichprobe:

	verum	placebo
Alter	45,7 +/-13,2	42,8 +/-10,8
Dauer d. Neuroleptika- therapie	16,4 +/-9,1	15,5 +/-9,6
Krankheits- dauer i.J.	21,8 +/-10,4	19,2 +/-10,2
ges. CPZ-E- Dosis (kg) im Leben	2,211 +/-1,9469	2,574 +/-3,2141
letzte tgl. CPZ-E- Dosis (mg)	934,5 +/-1088,3	1300,5 +/-1514,6

2.2.0.0. Klinische Datenerhebung

Von allen 20 Patienten wurden folgende psychopathologische und biochemische Parameter erhoben:

2.2.1.0. Psychopathologische Parameter

Research Diagnostic Criteria (RDC) (28) :

Tag -14

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) (33);

Psychiatrie 3 und 4 :

Tag -14, -7, 0, 14, 28, 35

EFMS nach Heinrich (39) :

Tag -14, 0, 14, 28, 35

Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE) (45):

Tag -14, -7, 0, 7, 14, 21, 28, 35

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (76):

Tag -14, -7, 0, 7, 14, 21, 28, 35

Clinical Global Impressions (CGI) (74):

Tag -14, -7, 0, 7, 14, 21, 28, 35

Die psychopathologischen Daten wurden an den Tagen: -14 (1. Meßpunkt), 0, 7, 14, 21 und 28 am frühen Nachmittag mit Hilfe des BPRS und des AMDP erhoben. NOSIE wurde an

den selben Tagen vom Pflegepersonal ausgefüllt. Die Spätdyskinesie-Symptome wurden mittels EPMS nach Heinrich (39) bewertet; die parkinsonoiden extrapyramidalen Begleiterscheinungen wurden mit den Skalen nach WEBSTER (97) und SIMPSON & ANGUS (92) gemessen.

2.2.2.0. Biochemische Parameter

An biochemischen Parametern wurde zunächst am Tag -14 (Versuchsbeginn) je eine Blutprobe 10 Minuten, bzw. 20 Minuten, nachdem eine Kanüle gelegt worden war, von jedem Patienten entnommen, und die Werte von Prolaktin, beta-Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin bestimmt.

Im Verlauf der Studie wurden an den Tagen 0, 7 und 14 wiederum Blutproben 10 Minuten vor, sowie 60 Minuten nach der Ceruletid-Injektion entnommen, um die Werte von Prolaktin, beta-Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin zu bestimmen. Außerdem wurde an den selben Tagen noch Blut 20 und 40 Minuten nach der Ceruletid-Applikation entnommen, um sofortige Einschätzungen der Werte von Noradrenalin, Adrenalin und beta-Endorphin zu ermöglichen.

Den Patienten wurde eine venöse Kanüle gelegt, und zu den angegebenen Zeitpunkten wurden je 10 ml Blut entnommen, auf Eis gelegt, und mit 3000 U/min zentrifugiert.

Vom Überstand, dem Serum, wurden 2 ml abgehoben, in ein Reaktionsgefäß pipettiert und im Dewar-Gefäß mit

Kohlensäure - Schnee bei ca. - 70 Grad Celsius für den Transport eingefroren.

Das für die Bestimmung von Noradrenalin vorgesehene Blut wurde zusätzlich vor dem Zentrifugieren durch Zugabe von reduziertem Glutathion stabilisiert.

Prolaktin, Cortisol und beta-Endorphin wurden mittels eines doppelten Antikörper-Radio-Immun-Assays (RIA) bestimmt, und die Noradrenalin-, bzw. Adrenalin-Werte wurden mittels einer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und elektrochemischen Detektor (Hjemdahl et al. (42)) gemessen.

2.2.2.1. Erklärung zur biochemischen Befunderhebung

In den international relevanten Studien über die Wirkungen von Neuroleptika wurden auch die Wechselwirkungen von Neuroleptika und Noradrenalin, Prolaktin, beta-Endorphin und Cortisol beschrieben. Dopaminrezeptoren sind im Hirn an der Regulation der Prolaktin-, STH- und LH-Sekretion beteiligt (71). Da die Kontrolle der HVL-Funktion ausschließlich über "releasing hormones" geschieht, die von speziellen Neuronen in der Eminentia mediana des Hypothalamus sezerniert werden, und da diese Neurone wiederum der Kontrolle bestimmter monoaminerger Nervenzellen unterstehen, deren Zellkörper in übergeordneten Strukturen des ZNS, wie z.B. auch dem limbischen System vermutet werden, sollte die periphere Hormonbestimmung es erlauben, Auswir-

kungen verschiedener Psychopharmaka auf zentrale dopaminerge Neurone und Rezeptoren zu messen (83).

Die wichtigste Regulation der Prolaktin-Sekretion wird durch dopaminerge Neurone des tubero-infundibulären Systems im Sinne einer tonischen Hemmung bewirkt (63, 71). So vermindern Dopamin-Agonisten die Prolaktin-Freisetzung, während Antagonisten (z.B. Neuroleptika) die Sekretion steigern (13).

Allerdings bewirkt eine langfristige neuroleptische Therapie bei vielen Patienten eine Toleranz des tubero-infundibulären Systems, so daß die Prolaktinwerte im Gegensatz zu akuter Therapie nicht mehr bei allen Patienten erhöht sind (72).

Neben der Wirkung auf dopaminerge Neurone wurde auch eine Beschleunigung des Noradrenalin-Turnovers durch eine Blockade von Noradrenalinrezeptoren beschrieben (15).

Basso (8) beschreibt in seiner Arbeit, daß Ceruletid zwar nicht den ACTH-Plasmaspiegel, aber den beta-Endorphinspiegel im Plasma erhöht.

Es wurde also mittels der biochemischen Parameter der Versuch unternommen, eventuelle Änderungen des psychopathologischen Zustandes bei den Patienten mit Änderungen des Serumspiegels von Catecholaminen, Cortisol und beta-Endorphin in Beziehung zu setzen.

2.3.0.0. Darstellung der statistischen Untersuchungsmethode

Um die Veränderungen in jeder Gruppe in Abhängigkeit von der Ceruletid- oder Placebo-Applikation zu vergleichen, und die vorgegebenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu eliminieren, wurden Ceruletid vs. Placebo, und die Meßzeitpunkte (fünf für die klinischen Untersuchungsergebnisse, sowie drei für die biochemischen Daten) auf die Ausgangswerte am Tag -14 bezogen, bzw. die jeweiligen Varianzen/Kovarianzen (ANOVA) berechnet. Zuvor wurde ein Design von 2 (Gruppen) x 10 (Patienten in jeder Gruppe) x 6, bzw. 4 (Meßzeitpunkte) erstellt.

Um die Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten zu evaluieren, wurden t-Tests, respektive U-Tests, für jeden Parameter durchgeführt.

Für die Auswertung der Korrelationen zwischen psychopathologischen und biochemischen Parametern, sowie demographischen Daten wurde eine Spearman "rank-correlation-matrix" für jeden Meßzeitpunkt errechnet, mit den kritischen Überschreitungswahrscheinlichkeiten von

$$r > 0.4496; p \leq 0,05$$

$$r > 0.5909; p \leq 0,01$$

$$r > 0.7480; p \leq 0,001.$$

Die AMDP - Faktoren wurden gemäß der Ausführungen von Gebhard et al. (33) berechnet.

3.0.0.0. Darstellung der Ergebnisse ausgewählter untersuchter Variablen

Die Scores der SIMPSON-Skala korrelieren signifikant negativ mit der Dauer der Krankheit ($-0.52 < r < -0.59$; $p \leq 0.05$) und mit der Dauer der Neuroleptika-Therapie ($-0.47 < r < -0.51$; $p \leq 0.05$); und ebenso signifikant negativ korreliert der AMDP - Faktor 11 (Vegetatives Syndrom) mit der Dauer der NL - Therapie: $-0.50 < r < -0.66$; $0.05 < p < 0.01$, sowie mit der Dauer der Krankheit: $-0.46 < r < -0.57$; $p \leq 0.05$, was allerdings nicht verwundert, da nur 2 Patienten durchgängig vegetative Symptome zeigten.

Es folgen nun die Darstellungen der Mittelwerte und der Standardabweichungen, bzw. der Signifikanzen

a) des Dokumentationssystems der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) in Tabelle IV,

b) der Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE), d.h. der Skala zur Beobachtung stationärer Patienten durch das Pflegepersonal, in Tabelle V, und

c) der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), d.h. der Kurzen Psychiatrischen Beurteilungs - Skala, in Abbildung 3.

TAB. IV (AMDP-System)

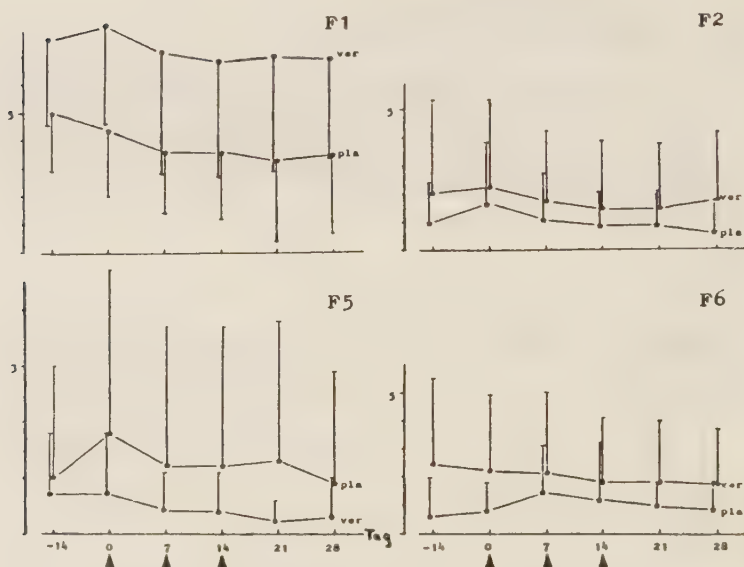
x; Mittelwert

SA; Standardabweichung
der AMDP-Faktoren 1-11

F1= apathisches Syndrom; F2= halluzinatorisch-desintegratives Syndrom; F3= hostilitäts-Syndrom; F4= manisches Syndrom; F5= somatisch-depressives Syndrom; F6= paranoides Syndrom; F7= katatonies Syndrom; F8= gehemmt-depressives Syndrom; F9= hypochondrisches Syndrom; F10= psycho-organisches Syndrom; F11= vegetatives Syndrom

Tag	-14		0		7		14		21		28	
	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac
F1 x	7.7	5	8.1	4.4	7.1	3.6	6.8	3.6	7	3.3	6.9	3.5
SA	3.2	2.1	3.5	2.4	4.3	2.2	4.1	2.4	4.1	2.9	3.5	2.8
F2 x	2	0.9	2.2	1.6	1.7	1	1.4	0.8	1.4	0.8	1.7	0.6
SA	3.3	1.5	3.1	2.2	2.5	1.7	2.2	1.3	2.3	1.2	2.4	1.1
F3 x	1.6	1.5	1.5	2.1	1.3	1.5	1.1	1	1.4	1.2	1.3	1.1
SA	2	3.4	1.8	3.4	1.6	2.8	1.5	1.9	1.7	1.9	1.7	1.9
F4 x	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.2	0.9	0.2	0.6	0.1	0.7
SA	0.8	0.7	0.7	0.7	0.9	0.5	0.6	1.4	0.6	0.8	0.3	0.9
F5 x	0.7	1	0.7	1.8	0.4	1.2	0.4	1.2	0.2	1.3	0.3	0.9
SA	1.1	2	1.1	2.9	0.7	2.5	0.7	2.5	0.4	2.5	0.7	2
F6 x	2.4	0.6	2.2	0.7	2.1	1.4	1.8	1.1	1.8	0.9	1.7	0.8
SA	3.1	1.4	2.7	1.1	2.4	1.7	2.3	2.1	2.2	0.9	2	1
F7 x	6.2	5.8	6.6	4.9	6.4	4.5	5.8	4.3	6	3.9	6.5	3.9
SA	3	3	2.7	2.9	2.6	3	3.1	2.5	3.4	2.8	3.6	3
F8 x	4.1	2.4	3.9	2.4	3.6	2.2	2.8	1.6	3.1	1.5	3.3	1.7
SA	2.9	1.8	3.6	2.3	3.2	1.7	3.5	1.6	3.1	1.1	2.8	1.4
F9 x	2.4	1.8	1.9	2.5	2	1.4	1.7	1.2	1.6	0.8	1.5	1.3
SA	1.8	2	2.3	3.2	2	1.7	1.9	1.6	2.1	1	2.1	1.3
F10 x	4.5	2.7	3.6	2.9	4.2	2.5	3.8	2.2	3.9	2.2	3.4	2.7
SA	2.8	2.6	2.1	2.6	1.8	1.8	2.7	1.8	2.3	2	2.5	2.2
F11 x	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.5	0.3	0	0	0.3	0
SA	0.3	0.4	0.3	0.3	0.7	0.3	1.3	0.7	0	0	0.9	0

ABB. 3 (AMDP-Faktoren: F1= apathisches, F2= halluzinatorisch-desintegratives, F5= somatisch-depressives und F6= paranoides Syndrom)



Beim Faktor F1= apathisches Syndrom konnten signifikante Gruppenunterschiede an den Tagen -14, 0, 7, 21 und 28 (berechnet durch t-Test) gefunden werden, dabei war die verum-Gruppe während des Untersuchungsverlaufs schlechter (ANOVA: $MS = 340.03$, $df = 1$, $F = 6.08$; $p \leq 0.05$), und zeigte signifikante Änderungen über die Zeitachse (ANOVA: $MS = 6.27$, $SS = 31.37$, $df = 5$, $F = 4.63$; $p \leq 0.001$).

Bei Faktor F2 = halluzinatorisch-desintegratives Syndrom zeigte die ANOVA einen signifikanten Zeiteffekt ($MS = 1.91$, $SS = 9.54$, $df = 5$, $F = 3.98$; $p \leq 0.002$).

Die Faktoren F5= somatisch-depressives Syndrom und F6= paranoides Syndrom halbieren sich annähernd in den Mittelwerten über die sechs Meßzeitpunkte bei der verum-Gruppe, hingegen nicht bei der placebo-Gruppe.

TAB. V (NOSIE)

x; Mittelwert
SA; Standardabweichung
der NOSIE-Scores 1-7

S1= soziale Anpassungsfähigkeit; S2= soziales Interesse; S3= persönliche Sauberkeit; S4= Reizbarkeit; S5= manifeste Psychose; S6= Retardierung; S7= Depression

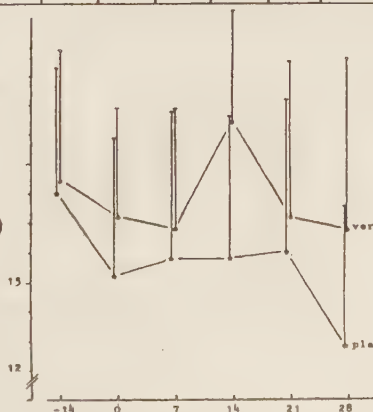
Tag	-14		0		7		14		21		28	
	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac	Cer.	Plac
S1 x	35.6	34.2	43.2	41	38	39.9	38	38.4	39	39.2	38.2	41.4
SA	9.2	6.8	5.3	8.6	7.4	8.9	4.7	7.5	6.1	9.3	5.7	9.2
S2 x	21.4	24.2	21.8	24.2	22.8	26.2	21.6	24.8	21	25.4	21.6	25.6
SA	8.6	5.9	10.6	8.6	10.8	6.8	8.4	6.2	9	7.4	9.1	6.9
S3 x	29.6	23.2	31.6	27	29.8	25.8	27.6	27	31.6	25.8	31.2	27.4
SA	8.9	8	7.8	9.2	7.9	9.8	8.7	8.3	6.5	10.1	6	9.9
S4 x	22.2	25.2	17.4	20.2	19.6	20	19.8	24	18.8	23	20.2	20.4
SA	6.1	11.2	5.7	8.1	6.1	7.8	6.3	10.4	6	9.6	6	7.8
S5 x	16	16.4	13	12	13.4	11.2	13.8	12.6	13.4	10.8	13.8	10.6
SA	6.1	7	6.9	4.8	8.3	4.1	8	4.1	6.8	3.2	7	2.5
S6 x	18.4	18	17.2	15.2	16.8	15.8	20.4	15.8	17.2	16	16.8	12.8
SA	4.5	4.3	3.7	4.7	4.1	5	3.8	4.8	5.3	5.2	5.8	4.8
S7 x	8.4	10.6	8.2	7.6	7.6	7	8.5	8.2	7.8	7.6	8.6	7.6
SA	2.8	5	2.7	2.5	2.5	1.9	2.6	2.4	2.6	2.3	2.7	2.1

ABB. 4 (NOSIE-Score: S6= Retardierung)

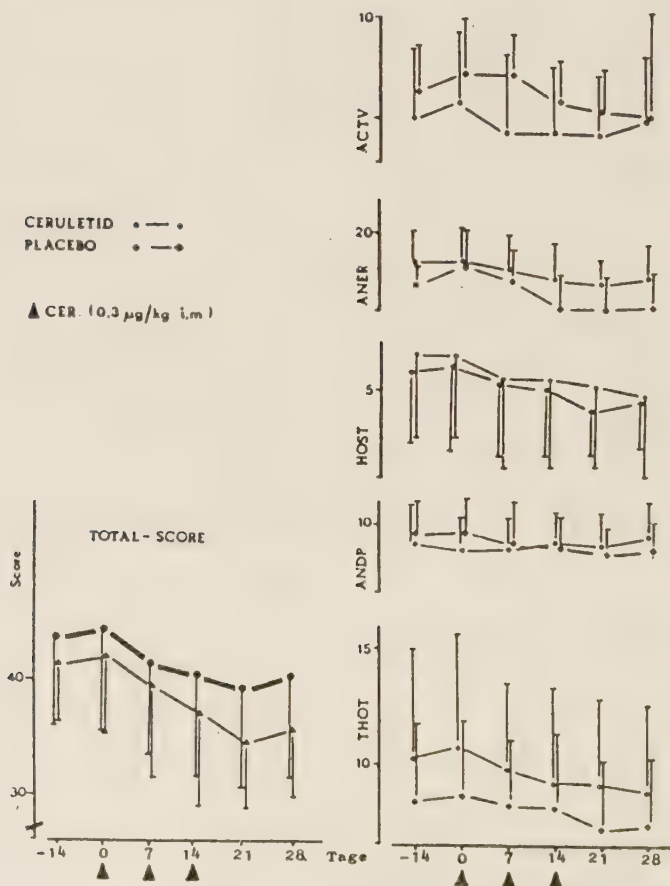
▲ CER (0.3 mcg/kg i.m.)

Bei Score 6 (Retardierung)
am Tag +14 zeigt sich eine
deutliche Verschlechterung

der verum-Gruppe gegenüber der placebo-Gruppe, der t-Test zeigt an diesem Meßpunkt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen.



Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (SA) des BPRS Gesamt-Score, sowie der Subscores "Angst/Depression" (ANDP), "Anergie" (ANER), "Denkstörung" (THOT), "Aktivierung" (ACTV) und "Feindseligkeit/Mißtrauen" (HOST) an den Tagen -14, 0, 7, 14, 21 und 28 für die verum- und placebo-Gruppe.



In dem Subscore "Angst/Depression" (ANDP) zeigt die verum-Gruppe eine signifikante Verschlechterung ($p \leq 0.05$) zwischen Tag 21 und Tag 28.

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Zeiteffekt für den BPRS-Gesamtscore und den Subscores ANER, THOT, ACTV und HOST.

Für ANER (Anergie) konnte ein signifikanter Medikamenteneffekt ($MS = 326.7$, $df = 1$, $F = 4.22$; $p \leq 0.05$), und für ANDP (Angst/Depression) eine signifikante Wechselwirkung Medikament $\times$ Zeit vs. Placebo ($MS = 8.97$, $df = 5$, $F = 3.16$; $p \leq 0.01$) gefunden werden. Allerdings zeigten daraufhin berechnete t-Tests, daß in diesem Subscore eine signifikante Verbesserung ($p \leq 0.01$) bei der placebo-Gruppe stattfand, während sich die verum-Gruppe geringfügig verschlechterte.

3.1.0.0. Korrelationen zu den Meßzeitpunkten ausgewählter biochemischer Parameter

In Tabelle VI werden die signifikanten Korrelationen in der verum-Gruppe über die verschiedenen Meßzeitpunkte mit den psychopathologischen und biochemischen Parametern dargestellt. Es sind also nur Werte, die die kritischen Überschreitungswahrscheinlichkeiten der Spearman Rank erreichten, aufgelistet worden.

Zunächst werden in den Nummern 1.) bis einschließlich 5.) die Signifikanzen des beta-Endorphins mit den psychopathologischen Parametern an den Meßzeitpunkten über die vier Untersuchungs-Wochen, bzw. an den fünf verschiedenen Blutabnahme-Zeiten pro wöchentlichen Meßzeitpunkt, abgehandelt, sodann wird in den Nummern 6.) bis einschließlich 8.) entsprechend mit den Werten des Prolaktins verfahren.

Meßpunkt 1: -14. Tag

Meßpunkt 2: erste Ceruletid-Applikation 0. Tag

Meßpunkt 3: zweite Ceruletid-Applikation +7. Tag

Meßpunkt 4: dritte Ceruletid-Applikation +14. Tag

Meßpunkt 5: + 21. Tag (keine Messung der
biochemischen Daten)

Meßpunkt 6: + 28. Tag (keine Messung der
biochemischen Daten)

TAB. VI

Vn/Vm	Meßp.1	Meßp.2	Meßp.3	Meßp.4
-------	--------	--------	--------	--------

1.) beta-Endorphin: -10 Minuten

/NOSIE 6	----	----	----	-0.52
/NOSIE 7	0.49	----	----	----
/CGI 3	----	----	0.58	----
/EPMS I	0.61	----	----	----
/EPMS II	0.52	----	----	----
/AMDP 11	0.58	----	----	----
/Alter	-0.52	----	----	----
/Dauer	-0.60	-0.51	----	----
d.NL-Therapie				
/KH-Dauer	-0.66	-0.45	----	----
/Cortisol	----	----	----	0.48

2.) beta-Endorphin: Zeitpunkt 0 (Takus-Inj.)

/NOSIE 6	----	-0.48	----	-0.61
/NOSIE 7	0.46	----	----	----
/CGI 3	----	----	0.62	----
/EPMS I	0.57	----	----	----
/AMDP 11	0.59	----	----	----
/Adrenalin	----	----	----	-0.45
/Alter	-0.52	----	----	----
/Dauer	-0.56	-0.47	----	----
d. NL-Therapie				
/KH-Dauer	-0.65	-0.51	----	----

Ab hier liegen keine weiteren beta-Endorphin-Data zum Meßpunkt I (Tag -14) vor, da nur zwei Blutentnahmen zu diesem Zeitpunkt durchgeführt wurden.

TAB. VI (Fortsetzung)

Vn/Vm	Meßp.1	Meßp.2	Meßp.3	Meßp.4
-------	--------	--------	--------	--------

3.) beta-Endorphin: +20 Minuten

/NOSIE 6	----	-0.50	----	-0.57
/NOSIE 8	----	0.48	----	----
/CGI 3	----	----	0.55	----
/EPMS 1	----	0.45	----	----
/AMDP 5	----	0.45	----	----
/Dauer	----	-0.45	----	----
d. NL-Therapie				
/KH-Dauer	----	-0.49	----	----

4.) beta-Endorphin: +40 Minuten

/NOSIE 6	----	----	----	-0.56
/CGI 3	----	----	0.55	----
/Cortison	----	----	----	0.53
/Alter	----	-0.45	----	----
/Dauer	----	-0.48	----	----
d. NL-Therapie				
/KH-Dauer	----	-0.56	----	----

5.) beta-Endorphin: +60 Minuten

/NOSIE 6	----	----	----	-0.66
/CGI 3	----	----	0.66	----
/Adrenalin	----	-0.53	----	----
/Dauer	----	-0.48	----	----
d. NL-Therapie				
/KH-Dauer	----	-0.49	----	-0.45

Nur beim Meßpunkt 3 (Tag +7) zeigt sich eine positive Korrelation zwischen beta-Endorphin und CGI 3 (= Klinische Besserung durch pharmakologische Wirksamkeit).

Bei beta-Endorphin zum Meßzeitpunkt 1 (Tag -14) gibt es mit 7 Variablen einen korrelativen Zusammenhang (siehe Tabelle VI, 1.) und 2.)). Nach der ersten Ceruletid-Gabe (Meßpunkt 2) zerfallen diese Korrelationen.

Bei beta-Endorphin +20 Minuten zum Meßpunkt 2 gibt es

ebenfalls mit 6 Parametern Korrelationen, die sich über den gesamten Meßzeitraum nicht aufrechterhalten (siehe Tabelle VI, 3.)).

TAB. VI (Fortsetzung)

Vn/Vm	Meßp.1	Meßp.2	Meßp.3	Meßp.4
-------	--------	--------	--------	--------

6.) Prolaktin: -10 Minuten

/NOSIE 5	----	-0.55	----	----
/NOSIE 6	----	----	-0.45	----
/NOSIE 7	----	-0.53	----	----
/NOSIE 8	----	0.45	----	----
/AMDP 6	-0.49	----	-0.50	----
/Noradren.	----	-0.46	-0.55	----

Zum Meßpunkt 3 korreliert der AMDP-Faktor 6 (paranoides Syndrom) negativ mit Prolaktin. Somit ergibt sich nach Ceruletid- Applikation keine Verbesserung, sondern eine Verschlechterung, bezogen auf AMDP-Faktor 6 und Prolaktin.

7.) Prolaktin: Zeitpunkt 0 (Takus-Inj.)

/AMDP 6	-0.49	----	----	----
---------	-------	------	------	------

8.) Prolaktin: +60 Minuten

/NOSIE 5	----	-0.58	----	-0.45
/NOSIE 7	----	-0.54	----	----
/NOSIE 8	----	0.46	----	----
/AMDP 6	----	----	-0.47	----
/Noradren.	----	----	----	-0.52

Die hohen und zahlreichen signifikanten Korrelationen zwischen dem Prolaktin und den Subscores des NOSIE, die sich zu Beginn der Untersuchung (Meßpunkt 2) ergeben,

verschwinden im Verlauf der Untersuchung (Meßpunkte 3 und 4).

Außerdem zeigt sich eine durchgehende, positive Korrelation des Prolaktins mit der letzten täglichen Neuroleptika-Dosis, wie auch mit der Gesamtdosis im Leben des Patienten (in TAB. VI nicht aufgelistet).

Keine überzeugende Ceruletid-Wirkung kann hinsichtlich der Psychopathologie in dieser Doppelblind-Studie mit dem Prolaktin nachgewiesen werden.

Es fällt auf, daß es keine signifikanten Korrelations-Zusammenhänge zwischen den biochemischen Parametern und der BPRS gibt.

Adrenalin und Noradrenalin korrelieren nur vereinzelt, Cortisol überhaupt nicht signifikant mit anderen Parametern.

4.0.0.0. Diskussion

Die Ergebnisse dieser placebo-kontrollierten Doppel-blind-Studie zeigen bei dreimaliger Ceruletid-Applikation von je 0.3 mcg/kg Körpergewicht keine signifikanten Verbesserungen der verum-Gruppe im Vergleich zur placebo-Gruppe, sondern eine Besserung in beiden Gruppen. Auffällig sind jedoch bei einzelnen Parametern signifikante Verschlechterungen der verum-Gruppe, so z.B. bei AMDP-Faktor 1 (apathisches Syndrom) während des gesamten Untersuchungszeitraumes, sowie beim BPRS-Subscore "Anergie" zwischen Tag +21 (eine Woche nach der dritten Ceruletid-Applikation) und Tag +28.

Die Berechnung des t-Tests für den signifikanten Zusammenhang ($p \leq 0.01$) zwischen Zeit und Ceruletid vs. Placebo beim BPRS-Subscore "Angst/Depression" ergab über den gesamten Untersuchungsablauf eine Verbesserung der placebo-Gruppe im Gegensatz zur verum-Gruppe, die sich geringfügig verschlechterte.

Auch bei der NOSIE zeigen die Werte eine Besserung der placebo-Gruppe im Vergleich zur verum-Gruppe, doch läßt die Tatsache, daß die signifikanten Korrelationen des Prolaktins mit den Subscores des NOSIE hauptsächlich zum Zeitpunkt der ersten Ceruletid-Applikation bestehen, an der Aussagekraft dieser Werte zweifeln.

Der Unterschied dieser Ergebnisse zu den Studien von Moroji, Itoh und Nair läßt sich zunächst damit erklären, daß in allen offenen Studien eine antipsychotische Wirkung gefunden wurde, während es in allen placebo-kontrollierten Studien nicht gelang, eine derartige

Wirkung nachzuweisen, was durch den "rater bias" (eindeutig z.B. bei der NOSIE), aber auch durch die Verbesserung von allen Patienten auf Grund der erhöhten Zuwendung, bzw. der "Placebo-Wirkung", begründet ist. In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von Mattes (65) erwähnenswert, der feststellte, daß die Patienten, die sich verbessert hatten, und nach der Studie weiter mit dem neuen Medikament behandelt werden wollten, zur Hälfte der placebo-Gruppe angehörten; dies hätte bei einer offenen Studie einen eindeutigen pharmakologischen Effekt suggeriert. Dazu ist anzumerken, daß die schizophrene Symptomatik nicht durch Placebogaben gebessert werden kann, doch haben Neuroleptika-Absetzprogramme in der Vergangenheit gezeigt, daß die Rückfallrate unter der Bedingung "Keine Medikamentengabe" höher ist als mit Placebo-Gabe (75, 79, 98).

Des Weiteren lassen sich die Unterschiede dieser Studie zu denen von Moroji, Itoh und Nair teilweise auch auf andere Patienten-Charakteristika, Untersuchungs-Methoden und der Verwendung von CCK-33 (Nair), an Stelle von CCK-10, zurückführen. So waren die Patienten der offenen Studien jünger, entsprechend kürzer hospitalisiert, und hatten einen kürzeren chronischen Verlauf. Hinzu kommt die Schwierigkeit, zwischen den Daten einer in Japan erhobenen BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS), und den in Deutschland, bzw. im anglo-amerikanischen Raum gewonnenen Daten verlässliche Übereinstimmung zu erreichen (interkulturelle Validierung).

Im Gegensatz zu den wenig aussagekräftigen psychopathologischen Untersuchungsergebnissen, läßt sich bei den biochemischen Parametern eine Veränderung feststellen, insbesondere beim beta-Endorphin. Die signifikant negative Korrelation zwischen beta-Endorphin und Dauer der Neuroleptika-Therapie, bzw. Krankheitsdauer, zu Beginn der Untersuchung, ließ sich gegen Ende nicht mehr nachweisen.

Zwar gibt das keinen Hinweis auf die beta-Endorphin-Konzentration im ZNS, die einer völlig getrennten Kontrolle unterliegt, denn die peripheren beta-Endorphin-spiegel geben nur die sekretorische Leistung des Hypophysen-Vorderlappens wieder (58), doch stellt auch Basso (8) eine Erhöhung des beta-Endorphin-Plasmaspiegels, gleichzeitig mit einer Erhöhung im Liquor cerebro-spinalis, nach Ceruletid-Applikation fest. In Verbindung mit der Beobachtung einer komplexen Wirkung auf andere Hypophysen-Hypothalamus-Peptide, vermutet er, daß die Peptide, deren Ausschüttung durch Ceruletid sowohl im Plasma als auch im Liquor cerebro-spinalis hervorgerufen wird, als Neurotransmitter Signale über das Rückenmark zum Gehirn leiten. Gemäß den Resultaten von Zetler (100, 101), hätte man eine Erhöhung des Prolaktinspiegels erwarten können. Doch kann das Ausbleiben eines erhöhten Prolaktinspiegels in unserer Studie die Folge der therapeutischen Dosierung mit Neuroleptika sein, da das System der dopaminergen Regulation eine obere Sättigungsgrenze aufweist, und nur bei subtherapeutischer Dosierung ein Zusammenhang nachweisbar ist (35).

Außerdem bezieht sich der Nachweis des Prolaktins auf Vorgänge im tubero-infundibulären System, und nicht auf Vorgänge im mesolimbischen und nigrostriären System (23).

Einen weiteren Aspekt in Bezug auf die nicht eindeutigen Daten liefert eine Studie von Debas et al. (22), in der Konzentrationsmessungen nahelegen, daß CCK-8 nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert. Obwohl noch keine neueren Untersuchungen verfügbar sind, scheint es sehr wahrscheinlich, daß dies auch für Ceruletid gilt.

In diesem Zusammenhang ist der Vorschlag von Angrist (6) bedenkenswert, Versuche mit höheren Dosen durch wiederholte intramuskuläre, bzw. verlängerte intravenöse Ceruletid - Gaben durchzuführen, oder eine kombinierte Behandlung mit CCK-Peptiden und Autorezeptor-Agonisten zu versuchen, sowie am Besten analoge Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können, zu verwenden.

Im Übrigen wurde bei allen Tierversuchen, in denen man zentralnervöse Wirkungen von CCK-Peptiden festgestellt hat, eine wesentlich höhere Dosis appliziert, bzw. erfolgte die CCK-Injektion direkt in die Hirn-Ventrikel (Fuxe et al., (31)):

Die überraschende Tatsache, daß die Ergebnisse der verum-Gruppe teilweise schlechter als die der placebo-Gruppe ausfielen, könnte durch die Forschungsergebnisse von Fuxe et al. (31) dahingehend interpretiert werden, daß durch die Reduktion der Dopamin-Bindungsstellen und des Dopamin-Turnovers die Neuroleptikawirkung vermindert wird. Allerdings setzte dies eine

zentralnervöse Wirkung voraus, also doch ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke. An dieser Stelle sei nochmals auf die Studie von Basso (8) verwiesen, der eine vielfache Wechselwirkung mit anderen hypophysären Peptiden postuliert, bzw. eine indirekte Transmission über das Rückenmark annimmt.

Nicht nur wegen dieser noch ungeklärten biochemischen Wirkmechanismen, sondern wegen der hohen Konzentration im ZNS, und dem Vorkommen in den für die Schizophrenieforschung wichtigen Gehirnarealen, insbesondere auch wegen der Wechselwirkungen sowohl mit dopaminergen, als auch mit anderen Neuronen, bleiben die CCK-Peptide für weitere Untersuchungen, speziell in Richtung auf die positive und negative Symptomatik, trotz der enttäuschenden Ergebnisse dieser Studie, von großem Interesse.

Um die in den vorangegangenen offenen Studien beschriebene antipsychotische Wirksamkeit von CCK-Peptiden (Cholezystokinin, Caerulein, Ceruletide) zu überprüfen, wurden 20 chronisch-schizophrene, männliche Patienten im BKH Regensburg in einer placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie während und nach Applikation von Ceruletide (CCK-10) psychopathologisch und biochemisch untersucht. Zehn Patienten bekamen an drei aufeinanderfolgenden Wochen je 0.3 mcg Ceruletide (CCK-10) pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär injiziert, die anderen zehn Patienten bekamen zum selben Zeitpunkt eine Placebo-Injektion.

Veränderungen des psychopathologischen Zustands wurden mittels der BPRS, des AMDP-Systems und der NOSIE gemessen, biochemische Daten wurden durch Messung der Prolaktin-, beta-Endorphin-, Cortisol-, Adrenalin- und Noradrenalin-Werte gewonnen.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse und t-Tests ergaben keine eindeutig zu interpretierende Daten; alle signifikanten Zeiteffekte (ANOVA) belegen eine leichte Verbesserung des psychopathologischen Krankheitsbildes in beiden Gruppen. Bei einigen Parametern gab es sogar eine signifikante Verschlechterung der verum-Gruppe gegenüber der placebo-Gruppe, so beim AMDP-Faktor "apathisches Syndrom", und beim BPRS-Subscore "Angst/Depression", jeweils über den gesamten Untersuchungs-Zeitraum.

Es konnten keine durchgängigen Korrelationszusammen-

hänge zwischen den psychopathologischen und biochemischen Variablen nachgewiesen werden.

Auch die Ergebnisse der neurochemischen Messungen zeigen über den Verlauf der Untersuchung keine signifikanten Veränderungen, lediglich die signifikant negative Korrelation zwischen dem beta-Endorphin und der Dauer der Neuroleptikatherapie, bzw. der Krankheitsdauer, war gegen Ende der Studie nicht mehr nachzuweisen.

Die Ergebnisse werden mit den in der Literatur angegebenen Arbeiten verglichen.

Die Frage, ob die peripheren Messungen von Prolaktin und beta-Endorphin die für diese Studie wesentlichen zentralnervösen Veränderungen erfassen, wird diskutiert, und die Möglichkeit, daß Ceruletid nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert, oder daß eine höhere Dosierung nötig sein könnte, wird erörtert.

- 1.) Albus M., Ackenheil M., Munch U., Naber D.:
Ceruletide: A New Drug for the Treatment
of Schizophrenic Patients?
in:Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 41:528 (1984)
- 2.) Andén N., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K.:
Functional Role of the Nigro-Neostriatal Dopamine
Neurons.
in:Acta Pharmacol., Vol. 21:263-278 (1966)
- 3.) Angrist B., Sathananthan G.:
Amphetamin Psychosis: Behavioral and Biochemical
Aspects.
in:J. Psychiat. Res., Vol. 11:13-23 (1974)
- 4.) Angrist B., Rotrosen J., Gershon S.:
Responses to Apomorphine, Amphetamine and
Neuroleptics in Schizophrenic Subjects.
in:Psychopharmacology, Vol 67:31-38 (1980)
- 5.) Angrist B., Rotrosen J., Gershon S.:
Differential Effects of Amphetamine and
Neuroleptics on Negative vs. Positive
Symptoms in Schizophrenia.
in:Psychopharmacology, Vol. 72:17-19 (1980)
- 6.) Angrist B., Peselow E., Sudilovsky A., Corwin J.,
Siekierski J., Trent F., Rotrosen J.:
Double Blind Controlled Trials of
Cholecystokinin Octapeptide in Neuroleptic-
Refractory Schizophrenia.
in:in Press (1985)
- 7.) Ayd F.:
Neuroleptics and Antiparkinson Drugs.
in:Int. Drug Ther. Newsl., Vol. 6:33-36 (1971)
- 8.) Basso N., Materia A., D'Intinosante V., Ginaldi A.,
Pona V., Reilly P., Ruggeri S., Fioravanti M.:
Effect of Ceruletide on Pituitary-
Hypothalamic Peptides and on
Emotion in Man.
in:Peptides 2, Suppl. 2:01-05 (1981)
- 9.) Bleuler, E.:
Lehrbuch der Psychiatrie.
in:15.Aufl., neubearbeitet v. Bleuler M.;
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
(1983)
- 10.) Bloom D.M., Nair D.V.P., Schwartz G.:
CCK-8 in the Treatment of Chronic
Schizophrenia.
in:Psychopharmacol. Bull., Vol. 19:361-363 (1983)

- 11.) Brambilla F., Guastalla A., Guerrini A.,
Rovere C., Legnani G., Sarno M., Riggi F.:
Prolaktin Secretion in Chronic Schizophrenia.
in:Acta Psychiat. Scand., Vol. 54:275-286 (1976)
- 12.) Carlsson A., Lindqvist M.:
Effect of Chlorpromazine and Haloperidol on the
Formation of 3-Methoxytyramine and Normeta-
nephrine in Mouse Brain.
in:Acta Pharmac., Vol. 20:140-153 (1963)
- 13.) Clemens J., Smalstig E., Sawyer B.:
Antipsychotic Drugs Stimulate Prolactin Release.
in:Psychopharmacologia (Berlin), Vol. 40:123-127
(1974)
- 14.) Christensen E., Moller J., Faurbye A.:
Neuropathological Investigations of 28 Brains
from Patients with Dyskinesia.
in:Acta Psychiat. Scand., Vol. 46:14-23 (1970)
- 15.) Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T.:
The Effect of Neuroleptics on the Activity
of Central Catecholamine Neurons.
in:Life Sci., Vol. 6:767-774 (1967)
- 16.) Crane G.E.:
Clinical Psychopharmacology in its 20th Year.
in:Science, Vol. 81:124-128 (1973)
- 17.) Crane G.E.:
Persistent Dyskinesia.
in:Brit. J. Psychiat., Vol. 122:395-405 (1973)
- 18.) Crow T.J., Cross A.J., Johnstone E.C., Owen F.,
Owens D.G.C., Waddington J.L.:
Abnormal Involuntary Movement in Schizophrenia:
Are They Related to the Disease Process or
its Treatment? Are They Associated with
Changes in Dopamine Receptors?
in:Journal of Clinical Psychopharmacology,
Vol. 2, No. 5:337-340 (1982)
- 19.) Crow T.J.:
Molecular Pathology of Schizophrenia:
More than one Disease Process.
in:Brit. med. J., Vol. 280:66-68 (1980)
- 20.) Crow T.J.:
Positive and Negative Schizophrenic Symptoms
and the Role of Dopamine: A Discussion.
in:British J. Psychiat., Vol. 137:379-386 (1980)
- 21.) Davis J.:
Dopamine Theory of Schizophrenia: A Two-Factor
Theory.
in:The Nature of Schizophrenia
(Wynne L., Cromwell R., Matthysse S., eds.),
John Wiley & Sons, New York:105-115 (1978)

- 22.) Debas H., Yamada T., Oldendorf W., Passaro E.:
Blood-Brain and Brain-Blood Permeability to the
Octapeptide of CCK.
in:Peptides (in Press) (1981)
- 23.) Demarest K.T.,Lawson-Wendling K.L.,Moore K.E.:
D-Amphetamine and Gamma-Butyrolactone Alteration
of Dopamine Synthesis in the Terminals of
Nigrostriatal and Mesolimbic Neurons.
in:Biochem. Pharmacol., Vol. 32:691-697 (1983)
- 24.) Dockray G.J., Gregory R.A., Hutchison J.B.,
Harris J.I., Runswick M.J.:
Isolation, Structure, and Biological
Activity of Two Cholecystokinin Octapeptides
from Sheep Brain.
in:Nature, Vol. 270:359-361 (1977)
- 25.) Erspamer V.:
Caerulein aus Amphibienhaut - ein Analogon
des Säugetiercholecystokinins.
in:Therapie Woche, Vol. 31:2690-2705 (1981)
- 26.) Farley I.J., Prince K.S., McCullough E.,
Deck J.H.N., Hordynski W., Hornykiewicz O.:
Norepinephrine in Chronic Paranoid
Schizophrenia. Above Normal Levels
in Limbic Forebrain.
in:Science, Vol. 200:456-458 (1978)
- 27.) Faurbye A.:
The Structural and Biochemical Basis of Movement
Disorders in Treatment with Neuroleptic Drugs
and in Extrapyrimal Diseases.
in:Compr. Psych., Vol. 11:205-225 (1970)
- 28.) Feighner J.P., Robins E.,Guze S.B.,Woodruff R.A.,
Winokur G., Munoz R.:
Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric
Research.
in:Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 26: 57-63 (1972)
- 29.) Friedhoff A.:
Biogenic Amines and Schizophrenia
in:Biological Psychiatry (Mandel C., ed.),
John Wiley & Sons, London:113-129 (1973)
- 30.) Fuxe K., Hökfelt T., Ungerstedt U.:
Distribution of Monoamines in the Mammalian
Central Nervous System by Histochemical Studies.
in:Metabolism of Amines in the Brain
(Hooper G., ed.), Macmillan, London:10-22 (1969)
- 31.) Fuxe K., Andersson K., Locatelli V., Agnati L.F.,
Hökfelt T., Skirboll L., Mutt V.:
Cholecystokinin Peptides Produce Marked
Reduction of Dopamine in Discrete
Areas in the Rat Brain Following
Intraventricular Injection.
in:Eur. J. Pharmacol., Vol. 67:329-331 (1980)

- 32.) Gardos G., Cole J.O.:
Maintenance Antipsychotic Therapy: Is the
Cure Worse than the Disease?
in: *Americ. Journal of Psychiatry*, Vol. 133:32-36
(1976)
- 33.) Gebhard R., Pietzcker A., Strauss A., Stoeckel M.,
Langer C., Freudenthal K.:
Skalenbildung im AMDP-System.
in: *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, Vol. 233:223-245
(1983)
- 34.) Gerlach J.:
Tardive Dyskinesia.
in: *Dan. Med. Bull.*, Vol. 26:209-245 (1979)
- 35.) Gruen H., Sachar E., Langer G., Altmann N.,
Leifer M., Frantz A., Halpern F.:
Prolactin Responses to Neuroleptics in Normal and
Schizophrenic Subjects.
in: *Arch. Gen. Psychiat.*, Vol. 35:108-116 (1978)
- 36.) Haase, H.:
Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer
Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyra-
midaler Symptomatik.
in: *Fortschr. Neuro. Psychiat.*, Vol. 29:245-253 (1967)
- 37.) Harper A.A., Raper H.S.:
Pancreozymin, a Stimulant of Secretion of
Pancreatic Enzymes in Extracts of the
Small Intestine.
in: *J. Physiol. (London)*, Vol. 102:115-125 (1943)
- 38.) Hays S.E., Beinfeld R.T., Jensen R.T.,
Goodwin F.K., Paul S.M.:
Demonstration of a Putative Receptor Site
for Cholecystokinin in Rat Brain.
in: *Neuropeptides*, Vol. 1:53-62 (1980)
- 39.) Heinrich K., Wegener I., Bender H.J.:
Späte extrapyramidale Hyperkinesie bei
neuroleptischer Langzeittherapie.
in: *Pharmakopsychiatrie*, Vol. 1:169-195 (1968)
- 40.) Hippius H., Lange J.:
Zur Problematik der späten extrapyramidalen
Hyperkinesen nach langfristiger
Neuroleptikagabe.
in: *Arzneimittelforschung*, Vol. 20:888-890 (1970)
- 41.) Hippius H.:
Die Bedeutung der psychiatrischen Pharmako-
therapie für die Entwicklung der biologischen
Psychiatrie.
in: *Entwicklungstendenzen biologischer
Psychiatrie* (Helmchen H., Hippius H., eds.),
Thieme, Stuttgart:149-154 (1975)

- 42.) Hjemdahl P., Daleskog M., Kahan T.:
Determination of Plasma Catecholamines by High
Performance Liquid Chromatography with
Electrochemical Detection:
Comparison with a Radioenzymatic Method.
in:Life Sciences, Vol. 25:131-138 (1979)
- 43.) Hökfelt T., Rehfeld J.F., Skirboll L., Ivemark B.,
Goldstein M., Markey K.:
Evidence for Coexistence of
Dopamine and CCK in Mesolimbic Neurones.
in:Nature. Lond., Vol. 285:476-478 (1980)
- 44.) Hommer D.W., Pickar D., Roy A., Ninan P.,
Boronow J., Paul S.M.:
The Effects of Ceruletide in Schizophrenia.
in:Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 41:617-619 (1984)
- 45.) Honigfeld G., Gilles R.D., Klett C.J.:
NOSIE. Nurses' Observation Scale
for Inpatient Evaluation.
in:ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology
(Guy W., ed.),
Rev. Ed. Rockville, Maryland:265-273 (1976)
- 46.) Horn A., Snyder S.:
Chlorpromazine and Dopamine: Conformational
Similarities that Correlate with the Anti-
schizophrenic Activity of Phenothiazine Drugs.
in:Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 68:2325-2328
(1971)
- 47.) Hornykiewicz O.:
Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmako-
logischen Erforschung des extrapyramidal-
motorischen Systems.
in:Pharmakopsych., Vol. 1:6-17 (1968)
- 48.) Horowitz M., Adams J.:
Hallucinations on Brain Stimulation: Evidence
for Revision of the Penfield Hypothesis.
in:Origins and Mechanisms of Hallucinations
(Keup W., ed.), Plenum, New York:13-22 (1970)
- 49.) Huber G.:
Psychiatrie: Systematischer Lehrtext
für Studenten und Ärzte.
in:F.K. Schattauer Verlag GmbH,
Stuttgart-New York (1981)
- 50.) Innis R.B., Correa F.M., Uhl G.R., Schneider B.,
Snyder S.H.:
Cholecystokinin Octapeptide-Like Immuno-
reactivity: Histochemical Localization
in Rat Brain.
in:Proc. Natl. Acad. Sci.(USA), Vol. 76:521-525
(1979)

- 51.) Innis R.B., Snyder S.H.:
Cholecystokinin Receptor Binding in Brain
and Pancreas: Regulation of Pancreatic Binding by
Cyclic and Acyclic Guanine and Nucleotides.
in:Eur. J. Pharmacol., Vol. 65:123-124 (1980)
- 52.) Itoh S., Tanoue S., Yagi G., Tateyama M.,
Kamiasada M., Fujii Y., Takamiya M.:
Clinical Study of Psychotropic Effects
of Caerulein - An Open Trial in Chronic
Schizophrenic Patients.
in:Keio J. Med., Vol. 31:71-95 (1982)
- 53.) Ivy A.C., Oldberg E.:
Hormone-Mechanism for Gallbladder Contraction.
in:Am. J. Physiol., Vol.85:381-383 (1928)
- 54.) Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D.,
Carney M.W., Price J.S.:
Mechanism of the Antipsychotic Effect in the
Treatment of Acute Schizophrenia.
in:Lancet, i , 848-851 (1978)
- 55.) Julou L., Scatton B., Glowinski J.:
Acute and Chronic Treatment with Neuroleptics:
Similarities and Differences in Their Action
on Nigrostriatal, Mesolimbic and Mesocortical
Dopaminergic Neurons.
in:Advances in Biochemical Psychopharmacology
(Costa E., Gessa G., eds.),
Raven Press, New York, Vol. 16:617-624 (1977)
- 56.) Klawans H.:
The Pharmacology of Extrapyrarnidal Movement
Disorders.
in:Karger, Basel:64-70 (1973)
- 57.) Kraepelin E.:
Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende
und Ärzte.
in:Bd. 1-4 (8.Auflage) Barth-Verlag, Leipzig
(1915)
- 58.) Krieger A., Martin J.B.:
in: Brain Peptides
Bd. I, 15: 876; Bd. II, 16:944 (1981)
- 59.) Lecrubier Y., Puech A., Simon P., Widlocher D.:
Schizophrenie: Hyper- ou Hypofonctionnement
du System Dopaminergique? Une Hypothese Bipolaire.
in:Psychologie Medical, Vol. 12:2431-2441 (1980)
- 60.) Lotstra F., Verbanck P., Mendlewicz J.,
Vanderhaeghen J.J.:
No Evidence of Antipsychotic Effect of
Caerulein in Schizophrenic Patients Free
of Neuroleptics - A Double-Blind
Cross-Over Study.
in:Biol. Psychiatry, Vol. 19:877-882 (1984)

- 61.) Mackay A.V.P.:
Positive and Negative Schizophrenic Symptoms
and the Role of Dopamine.
in:Brit. J. Psychiat., Vol. 137:379-383 (1980)
- 62.) MacLean P.:
The Limbic System with Respect to the Two
Basic Life Principles.
in:The Central Nervous System and Behavior.
Josiah Macy Jr. Foundation, New York (1959)
- 63.) MacLeod R.:
Regulation of Prolactin Secretion.
in:Frontiers in Neuroendocrinology
(Martini L., Ganong W., eds.),
Raven Press, New York, Vol. 4:169-194 (1976)
- 64.) Marsden C.D.:
Is Tardive Dyskinesia a Unique Disorder?
in:Dyskinesia:Research and Treatment
(Casey D.E., Chase T.N., Christensen A.V.,
Gerlach J., eds.),
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York,
Tokyo, Psychopharmacology, Suppl.2:64-71 (1985)
- 65.) Mattes J.A., Hom W., Rochford J.M.:
Ceruletide for Schizophrenia:
A Double-Blind Study.
in:Biol. Psychiatry, Vol. 20:533-538 (1985)
- 66.) Matthysse S.:
Antipsychotic Drug Actions: A Clue to the
Neuropathology of Schizophrenia?
in:Fed. Proc., Vol. 32:200-205 (1973)
- 67.) Matthysse S.:
Dopamine and the Pharmacology of Schizophrenia:
The State of the Evidence.
in:J. Psychiat. Res., Vol. 11:107-113 (1974)
- 68.) Morgan R., Cheal J.:
Maintenance Treatment of Chronic Schizophrenics
with Neuroleptika Drugs.
in:Acta Psychiat. Scand., Vol. 50:78-85 (1974)
- 69.) Moroji T., Watanabe N., Aoki N., Itoh S.:
Antipsychotic Effects of Caerulein, a
Decapeptide Chemically Related to
Cholecystokinin Octapeptide, on
Chronic Schizophrenia.
in:Int. Pharmacopsychiat., Vol. 17:255-273 (1982)
- 70.) Moroji T., Watanabe N., Aoki N., Itoh S.:
Antipsychotic Effects of Ceruletide (Caerulein)
on Chronic Schizophrenia.
in:Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 39:485-486 (1982)

- 71.) Müller E.E.:
Neurotransmitter Control of Growth Hormone
and Prolactin Secretion.
in:Central Regulation of the Endocrine System
(Fuxe K., Hökfelt T., Luft R., eds.),
Plenum Press, New York, London (1979)
- 72.) Naber D., Albus M., Müller F., Bürke H.,
Welter D., Ackenheil M.:
Absetzeffekte langjähriger Neuroleptika-
Behandlung.
in:"Psycho", Suppl. I (1982)
- 73.) Nair N.P.V., Bloom D.M., Nestoros J.N.,
Schwartz G.:
Therapeutic Efficacy of Cholecystokinin
in Neuroleptic-Resistant Schizophrenic
Subjects.
in:Psychopharmacol. Bull., Vol. 19:134-136 (1983)
- 74.) National Institute of Mental Health: CGI.
Clinical Global Impressions.
in:Manual for the ECDEU Assessment Battery
(Guy W., Bonato R.R. eds.),
2. Rev. Ed. Chevy Chase, Maryland:12-1 - 12-6
(1970)
- 75.) Olson G.W., Petersen D.B.:
Intermittent Chemotherapy for Chronic
Psychiatric Patients.
in:J. Nerv. and Ment. Dis.,Vol.134:145-149 (1962)
- 76.) Overall J.E., Gorham D.R.:
Brief Psychiatric Rating Scale.
in:ECDEU Assessment Manual for
Psychopharmacology (Guy W., ed.),
Rev. Ed. Rockville, Maryland:157-169 (1976)
- 77.) Fackenberg H., Fog R., Nilakantan B.:
The Long-Term Effects of Perphenazine Enanthate
on the Rat Brain.
in:Psychopharmakologia (Berlin), Vol. 29:329-336
(1973)
- 78.) Pinget M., Straus E., Yalow R.S.:
Release of Cholecystokinin Peptides from a
Synaptosome-Enriched Fraction of Rat Cerebral
Cortex.
in:Life Sci., Vol. 25:339-342 (1979)
- 79.) Prien R.F., Klett C.J.:
An Appraisal of the Long Term Use of
Tranquilizing Medication with Hospitalized
Chronic Schizophrenics : A Review of the
Drug Discontinuation Literature.
in:Schiz. Bulletin, Vol. 5:64-73 (1972)

- 80.) Randrup A., Munkvard I.:
Evidence Indicating Assoziation between Schizophrenia and Dopaminergic Hyperactivity in the Brain.
in:Orthomolec. Psychiat., Vol. 1:2-7 (1972)
- 81.) Rehfeld J.F.:
Immunochemical Studies on Cholecystokinin.
Distribution and Molecular Heterogeneity
in the Central Nervous System and Small
Intestine of Man and Dog.
in:J. Biol. Chem., Vol. 253:4022-4030 (1978)
- 82.) Rehfeld J.F., Golterman N., Larsson L.I.,
Emson P.M., Lee C.M.:
Gastrin and Cholecystokinin in Central and
Peripheral Neurons.
in:Fed. Proc., Vol 38:2325-2329 (1979)
- 83.) Reichlin S.:
Neuroendocrinology.
in:Textbook of Endocrinology
(Williams R., ed.),
Saunders, Philadelphia:774-792 (1974)
- 84.) Rote Liste
Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der
Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor,
Aulendorf/Württ.,Nr.:34 030 (1982)
- 85.) Van Rossum J.:
The Significance of Dopamine-Receptor Blockade
for the Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs.
in:Arch. Int. Pharmacodyn., Vol. 160:492-501
(1966)
- 86.) Saito A., Sankaran H., Goldfine I.D.,
Williams J.A.:
Cholecystokinin Receptors in Brain:
Characterization and Distribution.
in:Science, Vol. 208:1155-1156 (1980)
- 87.) Sankaran H., Deveney C.W., Goldfine I.D.,
Williams J.A.:
Preparation of Biologically Active Radioiodinated
Cholecystokinin for Radio-Receptor Assay and
Radioimmuno Assay.
in:J. Bio. Chem., Vol. 254:9349-9351 (1979)
- 88.) Sayers A., Bürki H., Ruch W., Asper H.:
Neuroleptic Induced Hypersensitivity of Striatal
Dopamine Receptors in the Rat as a Model of
Tardive Dyskinesias. Effects of Clozapine,
Haloperidol, Loxapine and Chlorpromazine.
in:Psychopharmakologia (Berlin), Vol. 41:97-104
(1975)

- 89.) Schneider B.S., Monahan J.W., Hirsch J.:
Brain Cholecystokinin and Nutritional Status
in Rats and Mice.
in:J. Clin. Invest., Vol. 64:1348-1356 (1979)
- 90.) Schneider K.:
Klinische Psychopathologie.
in:5.Aufl, Thieme, Stuttgart (1959)
- 91.) Shaar C., Clemens J.:
The Role of Catecholamines in the Release of
Anterior Pituitary Prolactin in Vitro.
in:Endocrinology, Vol. 95:1202-1211 (1974)
92. Simpson G.N., Angus J.W.S.:
A Rating Scale for Extrapyramidal
Side Effects.
in:Acta psychiat. scand., Suppl. 212:11-19 (1970)
- 93.) Snyder S., Greenberg D., Yamamuro H.:
Antischizophrenic Drugs and Brain Cholinergic
Receptors.
in:Arch.Gen.Psychiat., Vol. 31:58-61 (1974)
- 94.) Straus E., Muller J.E., Choi H.S., Paronetto F.,
Yalow R.:
Immunohistochemical Localization in Rabbit
Brain of a Peptide, Resembling the COOH-Terminal
Octapeptides of Cholecystokinin.
in:Proc. Natn. Acad. Sci.(USA), Vol. 74:3033-3034
(1978)
- 95.) Tamminga C.A., Lucignani G., Porrino L.J.,
Littman B., Thaker K., Alphas L.:
Cholecystokinin: Potential Peptidergic
Antipsychotic.
in:Clin. Neuropharmacol., Vol. 7(Suppl.1):556-557
(1984)
- 96.) Vogt, M.:
Behavioral Effects of Central Catecholamines:
Concluding Remarks.
in:Catecholamines and Schizophrenia
(Matthysse, S., Kety, S., eds.),
Pergamon Press, Oxford:183-184 (1975)
- 97.) Webster D.D.:
Critical Analysis of Disability
in Parkinson's Disease.
in:Mod. Treatment, Vol. 5:257-282 (1968)
- 98.) Wittaker C.B., Hoy R.M.:
Withdrawal of Perphenazine in
Chronic Schizophrenia.
in:Brit. J. Psychiat., Vol. 109:422-427 (1963)

- 99.) Zetler G.:
Analgesia and Ptosis Caused by Caerulein and
Cholecystokinin Octapeptide (CCK-8).
in:Neuropharmacology (Great Britain),
Vol. 19:415-422 (1980)
- 100.) Zetler, G.:
Central Depressant Effects of Caerulein and
Cholecystokinin Octapeptide (CCK-8) Differ from
Those of Diazepam and Haloperidol.
in:Neuropharmacology, Vol.20,No.3:277-283 (1981)
- 101.) Zetler G.:
Central Effects of Ceruletide Analogues.
in:Peptides (Suppl.), Vol. 2:65-69 (1981)

7.0.0.0. Lebenslauf

15. Juni 1952	geboren in Wimbern/Iserlohn Vater: Ministerialrat Nikolaus v.Gellhorn Mutter: Waltraud v.Gellhorn geb. Czaja
1958 - 1962	Besuch der Karl - Schurz - Volksschule in Bad Godesberg
1962 - 1968	Besuch des Friedrich - Ebert - Gymnasiums in Bonn
1968 - 1970	Besuch des Christophorus - Gymnasiums in Berchtesgaden
1970 - 1971	Besuch des Nymphenburger - Gymnasiums in München mit Reifeprüfung
1971 - 1972	Wehrdienst in Bad Reichenhall
1972 - 1973	Zivildienst im DRK - Altersheim in Bad Godesberg
1977	Beginn des Medizinstudiums in München an der LMU
1980	Ärztliche Vorprüfung
1981	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1984	Approbation
1985 - 1986	Dissertation
seit 1.4.1986	Assistenzarzt der II.Chirurgie im Uniklinikum Ulm

Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit zur Akteneinsichtnahme, und nicht zuletzt für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit bedanke ich mich sehr herzlich bei Prof.Dr. H. Hippius, Prof.Dr. M. Ackenheil, und Dr. M. Albus.

An dieser Stelle möchte ich mich auch herzlich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bei Dipl.Soz. H. Lewing, sowie für die großzügige Überlassung seines IBM - Computers bei Dipl.Ing. M. Saynisch bedanken.

